Aus dem Institut für Nuklearmedizin des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Karl Oeff

ÜBER DEN METABOLISMUS VON CHLORMERODRIN IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS
(EIN BEITRAG ZUR DOSIMETRIE BEI DER SCINTIGRAPHIE)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
HANNO BOTSCH
aus Karlsruhe

1970

Aus dem Institut für Nuklearmedizin des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Karl Oeff

ÜBER DEN METABOLISMUS VON CHLORMERODRIN IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS (EIN BEITRAG ZUR DOSIMETRIE BEI DER SCINTIGRAPHIE)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
HANNO BOTSCH
aus Karlsruhe

Dekan: Professor Dr.med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr.med. Karl O e f f

Korreferent: Professor Dr.med. Helmut K e w i t z

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. Mai 1970

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1. Zur Anwendung von Chlormerodrin in der Nuklearmedizin 3

2. Zur Pharmakokinetik von Chlormerodrin 7

3. Ziel der vorliegenden Untersuchungen 10

II. Material und Methode 11

III. Ergebnisse 15

IV. Diskussion 26

V. Zusammenfassung 39

VI. Literaturverzeichnis 40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0063

I. Einleitung

1) Zur Anwendung von Chlormerodrin in der nuklearmedizinischen Diagnostik

Die Einführung des Quecksilberdiuretikums Chlormerodrin in der nuklearmedizinischen Diagnostik durch McAFEE und WAGNER (1960) brachte als wesentlichen Fortschritt die Möglichkeit, Nieren durch Radioisotope scintigraphisch darzustellen. Die bis dahin zur Nierenscintigraphie verwendeten radioaktiven Verbindungen Diodrast, Urographin oder Hippuran passieren die Nieren sehr rasch, so daß eine Scintigraphie der Nieren, für die etwa 20 bis 30 Minuten benötigt werden, mit großen Schwierigkeiten verbunden war. Das Chlormerodrin dagegen, chemisch ein 3-Chlor-mercuri-2-methoxy-propylharnstoff, dessen Quecksilberatom mit dem radioaktiven Isotop Hg^{203} oder Hg^{197} markiert wird, hat den großen Vorteil, daß es eine relativ lange Verweildauer von mehreren Stunden in der Niere hat, und sich in anderen Organen nicht nennenswert anreichert. Lediglich bei schwerer Niereninsuffizienz kann eine erhöhte Anreicherung in der Leber Schwierigkeiten bei der Interpretation bereiten. Zahlreiche Autoren konnten die guten Ergebnisse McAFEE und WAGNERs bei der Nierenscintigraphie mit Chlormerodrin bestätigen.

Ein großer Nachteil bei der Anwendung von Chlormerodrin war die nicht unbeträchtliche Strahlenbelastung für die Nieren. Um die Strahlenbelastung bei der Nierenscintigraphie zu vermindern, führte ZUM WINKEL und SCHEER 1961 ein weiteres Quecksilberdiuretikum, das Mersalyl (Salyrgan) in die Nierenscintigraphie ein. Dennoch ist Chlormerodrin die am häufigsten verwendete Substanz geblieben. Nachdem das kurzlebige Quecksilberisotop Hg^{197} mit einer Halbwertszeit von 2,7 Tagen für die Klinik verfügbar war (SODEE 1963), ließ sich die Strahlenbelastung durch Chlormerodrin bei Markierung mit Hg^{197} auf ein Neuntel reduzieren (TIMPE 1968).

In neuerer Zeit zeichnen sich jedoch durch die rasch fortschreitende Weiterentwicklung der Nuklearmedizin Möglichkeiten auch für die Nierenscintigraphie ab, die zu größerer Reduzierung der Strahlenbelastung führen könnten:

1. Die Entwicklung schnell laufender Scintiscanner, Multi-Detektor-Scanner und der Scintillationskamera erlaubt wieder eine Scintigraphie der Nieren auch mit schnell passierenden Substanzen wie Hippuran. Neben der geringen Strahlenbelastung besteht hierbei die Möglichkeit einer kombinierten Funktions- und Lokalisationsuntersuchung.

2. Die Entwicklung kurzlebiger Isotope (z.B. Technetium^{99m} oder Indium^{113m}), mit denen nierengängige Substanzen markiert werden können.

Da die modernen Geräte wegen der zum Teil sehr hohen Kosten erst an wenigen Stellen vorhanden sind, kann gegenwärtig bei der Nierenscintigraphie noch nicht auf Chlormerodrin verzichtet werden. Trotz der größeren Strahlenbelastung wird wegen der günstigen Vorratshaltung vielerorts noch die Markierung mit dem langlebigen Isotop Hg^{203} bevorzugt.

Die lange Verweildauer des Chlormerodrins in der Niere wurde nicht nur zur nephrologischen Lokalisationsdiagnostik, sondern auch zur Funktionsdiagnostik, insbesondere bei der Erkennung unilateraler Nierenarterienerkrankungen, ausgenutzt.

REBA (1962) führte Messungen bei elf Normalpersonen und fünf Patienten mit einseitigen Nierenerkrankungen durch und wies mit seinen Ergebnissen auf die Brauchbarkeit der Methode hin. Er meinte sogar, daß sich in Zukunft analog dem Schilddrüsen-Radiojodtest ein Nieren-Chlormerodrin-Aufnahmetest einführen ließe. ZUM WINKEL (1964) sah nach seinen Erfahrungen an 15 Patienten eine Indikation für diese Methode vorwiegend bei Kontrolluntersuchungen von Kranken mit Nierenparenchymerkrankungen als gegeben an. Gute Ergebnisse bei der Prüfung der Nierenfunktion werden von RAYNAUD (1963), MILLER (1963), MEIER und Mitarb. (1966) und FERRINI (1965) angegeben. CANTALAMESSA und Mitarb. (1965)

sah in dem Akkumulationstest mit Chlormerodrin eine wertvolle Ergänzung zum Radionephrogramm erstens bei zweifelhaftem Nephrogrammbefund und zweitens bei Nephrogrammkurven mit Abflußbehinderung.

Chlormerodrin wird jedoch nicht nur in der Nierendiagnostik, sondern seit der Einführung durch BLAU und BENDER (1962) auch in der Hirntumordiagnostik in größerem Umfang angewendet. BLAU und BENDER verglichen das bisher zur Hirntumorscintigraphie verwendete Jod-131-Albumin mit Hg-203-Chlormerodrin an über 100 Patienten. Nahezu alle Scintigramme mit Chlormerodrin waren so gut wie die mit Jod-131-Albumin erhaltenen Scintigramme. 1/3 bis 1/4 der Chlormerodrinscintigramme waren leichter zu interpretieren, und 5 bis 10 % der Fälle erlaubten nur eine Diagnose mit Hilfe der Chlormerodrinscintigramme. In einem Fall konnte im Tumorgewebe und Blut die Konzentration von Chlormerodrin und Jod-131-Albumin verglichen werden. Der Quecksilber-Jod-Quotient betrug im Tumorgewebe 2,1 und im Blut 0,16. Die Anreicherung von Chlormerodrin war also doppelt so hoch im Tumor, während im Blut nur 1/6 der Jod-131-Albumin-Aktivität vorlag. Ein Vergleich zwischen Chlormerodrin und Jod-131-Albumin wurde noch von mehreren Autoren durchgeführt (FEINDEL 1964, MEALEY 1964). Die gute Verwendbarkeit von Chlormerodrin bei der Hirntumordiagnostik, sowie bei der Diagnostik intrakranieller Blutungen wurde von zahlreichen Autoren an Hand eines großen Patientengutes bestätigt. Überwiegend wird heute Chlormerodrin verwendet, das mit Hg^{197} markiert ist, jedoch bevorzugen einige Kliniken wegen der härteren Strahlung des Hg^{203} immer noch Hg^{203}-Chlormerodrin. So ist z.B. bei Tumoren der Mittellinie und der hinteren Schädelgrube die weiche Gammastrahlung des Hg^{197} weniger gut geeignet (ZUM WINKEL 1966).

In den letzten Jahren hat das von HARPER (1965) eingeführte Technetium^{99m} bei der Hirntumordiagnostik das Chlormerodrin weitgehend abgelöst. ZEIDLER (1967) weist jedoch mit Recht darauf hin, daß Chlormerodrin in speziellen Fällen immer noch unentbehrlich ist. Bei basisnahen Hirntumoren nämlich kann ein Technetiumscintigramm schwierig zu interpretieren sein, da sich Technetium in den Ne-

benhöhlen des Schädels mehr anreichert. Weit wichtiger ist jedoch die in jüngster Zeit berichtete Beobachtung (SODEE 1969), daß sich Hirnmetastasen, die im allgemeinen durch Technetium nicht nachgewiesen werden können, 24 - 48 Stunden nach Injektion von markiertem Chlormerodrin gut darstellen.

Über die Hirntumordiagnostik hinaus versuchten verschiedene Autoren, Tumoren auch außerhalb des Schädelbereichs mit Chlormerodrin darzustellen. Die umfangreichsten Untersuchungen wurden von SODEE durchgeführt (SODEE und Mitarb. 1965; SODEE 1963; SODEE 1965). Bei allen untersuchten Tumoren der verschiedensten Organe fand er eine Anreicherung der Substanz praktisch nur im malignen Gewebe. Auf Grund der guten Ergebnisse bei der Untersuchung von 30 malignen und 59 benignen Augentumoren empfahl er die Anwendung von Chlormerodrin als Screeningtest für die ophthalmologische Tumorsuche. Eine gute klinische Verwendungsmöglichkeit von Chlormerodrin bei der Augentumordiagnostik gab auch STRÖTGES (1965) an, der Hg^{197}- und Hg^{203}-Chlormerodrin mit J^{125}-Dijodfluorescein und J^{125}-Serumalbumin verglich. Über Tumordarstellung mit Chlormerodrin wird von WOLF und FISCHER(1965) sowie EMRICH und Mitarb. (1967) berichtet. Nach EMRICH ist die diagnostische Bedeutung der Tumorscintigraphie mit Chlormerodrin - mit Ausnahme des Hirntumornachweises - beschränkt. Allerdings berichtet SODEE (1969) neuerdings erst wieder über erstaunlich gute Darstellungen auch kleiner Lungentumoren durch Chlormerodrin.

Die Tatsache, daß sich Chlormerodrin im infarktgeschädigten Herzmuskel anreichert, ließ hoffen, daß beim Herzinfarkt durch Scintigramme zusätzliche Aussagen über Ausmaß und Verlauf von Herzinfarkten gemacht werden können (CARR und Mitarb. 1963). GORTEN und Mitarb. (1966) führten experimentelle Untersuchungen durch artifiziell gesetzten Herzinfarkt am Schwein durch. Die erhaltenen Scintigramme zeigten eine gute Korrelation in Lage und Ausmaß des Infarktes zu dem pathologischen Befund. Die besten Scintigramme erhielt GORTEN 3 bis 5 Tage nach dem Verschluß der Koronararterie. Danach (d.h. bei beginnender Ausheilung) war der Kontrast zwischen geschädigtem und gesundem Herzmuskel im Scintigramm weniger scharf. Hinsichtlich der guten Qualität seiner Scintigramme gab GORTEN allerdings zu bedenken, daß er diese im Experiment unter wesentlich günstigeren Bedingungen anfertigen konnte,

als sie in der Klinik gegeben sind. Die von ihm geschilderten Schwierigkeiten bei der Infarktscintigraphie sind wohl auch der Grund dafür, daß sich diese Methode bisher nicht in die Klinik einführen ließ.

2) Zur Pharmakokinetik von Chlormerodrin

Das in der Ära der Quecksilberdiuretika wegen seiner guten Verträglichkeit und der oralen Anwendungsmöglichkeit gern verwendete (KÜCHMEISTER u. Mitarb. 1955, LEINEWEBER 1956, DONOVAN u. Mitarb. 1953) Chlormerodrin (im angloamerikanischen Schrifttum ist die häufiger verwendete Bezeichnung Neohydrin, in Deutschland war Chlormerodrin unter der Bezeichnung "Katonil" als Diuretikum auf dem Markt) wurde von zahlreichen Untersuchern auf seine pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften hin geprüft. Dabei zeigt die Pharmakokinetik von Chlormerodrin manche Ähnlichkeit mit anderen organischen Quecksilberverbindungen.

Die Substanz wird bei intravenöser Applikation - bei oraler Gabe werden nur 5 - 10 % resorbiert (KÜCHMEISTER u. Mitarb. 1955) - rasch an die Serumeiweißkörper gebunden (WEINER u. Mitarb. 1962, EMRICH u. Mitarb. 1967, TAUGNER 1967). Wenige Minuten nach Injektion beginnt eine starke Anreicherung in der Niere. Der Zeitpunkt des maximalen Chlormerodringehaltes in der Niere, ebenso die Geschwindigkeit der Urinausscheidung, ist bei den einzelnen Versuchstieren unterschiedlich. Die maximale Anreicherung wird nach 1 bis 6 Stunden beobachtet. Eine rasche Ausscheidung erfolgt beim Hund, eine etwas langsamere bei der Ratte (BORGGRAFF 1956). Die Anreicherung von Chlormerodrin in der Niere findet sich fast ausschließlich in der Nierenrinde (GREIF, 1956; LAAKSO, 1965; BORGGRAFF, 1956; DEZGREZ, 1962), hier wiederum im proximalen Anteil des gewundenen Tubulus, wie sich durch autoradiographische Untersuchungen zeigen ließ (WEDEEN und GOLDSTEIN, 1963; LITTMANN, 1966; TAUGNER, 1963).

Die außerordentlich hohe Konzentrierfähigkeit der Niere in Bezug auf Chlormerodrin wird von WEINER (1962) einem in der Tubuluszelle vorliegenden Protein mit einem spezifischen Rezeptor zuge-

schrieben. Teilweise ist das in der Niere gestapelte Chlormerodrin durch SH-Gruppen-liefernde Verbindungen wie Cystein, BAL oder Penicillamin wieder mobilisierbar (BORGHGRAEF 1956, WEINER 1959). Die Ausscheidung von Chlormerodrin im Urin erfolgt nach MÜLLER (1956) gebunden entweder an Cystein oder an N-Acetyl-Cystein. Ein kleiner Teil der Substanz, wahrscheinlich der nicht an die Serumeiweißkörper gebundene, wird möglicherweise direkt glomerulär filtriert. Unklar ist immer noch der genaue Ausscheidungsmechanismus von Chlormerodrin durch den tubulären Apparat. KESSLER (1958) fand einen aktiven Transport von Chlormerodrin in den Urin beim Hund und nahm ein eigenes Hg-Sekretionssystem an. CAMPBELL (1960) stellte ebenfalls einen aktiven Transport für Chlormerodrin beim Huhn fest. Demgegenüber konnte CAFRUNY (1963) einen aktiven Transport beim Hund nicht feststellen. Zur Klärung der Frage eines aktiven Transports unternahm er Versuche am aglomerulären Fisch Lophius americanus (CAFRUNY 1966). Diese Versuche ergaben keinen Hinweis auf einen aktiven Transport für Chlormerodrin, wohl aber für das gleichzeitig untersuchte Mersalyl. Die Ergebnisse von KESSLER und CAMPBELL lassen sich nach CAFRUNY am ehesten dadurch erklären, daß durch den hohen Konzentrationsgradienten in der Tubuluszelle eine passive Diffusion in den Urin begünstigt wird. Eine Diffusion nahm auch schon BORGHGRAEF (1956) nach seinen Untersuchungen mit BAL an. Solange genauere Erkenntnisse über den Ausscheidungsmechanismus fehlen, stellt die Annahme einer passiven Diffusion aus der Tubuluszelle eine gute Erklärungsmöglichkeit für die Ausscheidung von Chlormerodrin dar. Chlormerodrin wird als Harnstoffderivat nach Verlassen der Tubuluszelle ein ähnliches Verhalten wie Harnstoff zeigen. Die Konzentrierung im Urin wäre dann dadurch zu erklären, daß es an distaleren Tubulusabschnitten aufgrund einer erniedrigten Membranpermeabilität für Chlormerodrin zu einer nennenswerten Rückdiffusion nicht mehr kommt. Wie weit die Hypothese TAUGNERs (1967) von einer Rückresorption (TAUGNER spricht von einem "intra-renalen Kreislauf" der Quecksilberverbindungen) für Chlormerodrin zutrifft, kann derzeit nicht beantwortet werden.

Die 24 Stunden nach Injektion von Hg^{203} markiertem Chlormerodrin in der Niere verbleibende Radioaktivität wird lange in der Niere retiniert und nur langsam in den Urin abgegeben.

Lange Zeit war unklar, ob im Organismus aus dem Chlormerodrin anorganisches Quecksilber abgespalten wird (WEINER, 1962; KESSLER, 1957). Erst nachdem es ANGHILERI (1964) und CLARKSON (1965, 1966) gelungen war, anorganisches Hg von organischem Hg im Nierengewebe zu trennen, war bewiesen, daß im Körper tatsächlich anorganisches Quecksilber entsteht. Über das Schicksal des Restmoleküls des Chlormerodrins liegen in der Literatur noch keine Angaben vor. Die Ausscheidung der Substanz in den Faeces ist noch ungenügend geklärt. Von ANGHILERI (1964) und ZUM WINKEL (1964) werden nur die Mengen im Darm angegeben, aus denen mit Vorbehalt Rückschlüsse auf die Ausscheidung von Chlormerodrin in den Faeces gezogen werden können. ANGHILERI findet mit 3,3 % die maximale Menge nach 12 Stunden im Darminhalt, während ZUM WINKEL nach 48 Stunden etwa 6 % nachweist. Wie Chlormerodrin in den Darm gelangt, ist ebenfalls nicht bekannt. Da die Leber in geringem Ausmaß die Substanz anreichert, ist es wahrscheinlich, daß die Ausscheidung über die Galle erfolgt.

3) Ziel der vorliegenden Untersuchungen

Bei den Untersuchungen über Chlormerodrin, dessen pharmakokinetisches Verhalten (ebenso wie dessen diuretische Wirkung) nicht restlos geklärt ist, zeigt sich die Bedeutung, die der chemischen Form des Quecksilbers nach Inkorporation zukommt, Da bei den meisten Autoren die pharmakologische Fragestellung im Vordergrund steht, beschränken sich die Untersuchungen sehr oft auf die Dauer der diuretischen Wirkung. Die lange Retention eines Teils des Quecksilbers ist für die nuklearmedizinische Diagnostik ein wichtiger Faktor, da sich aus der langen Retention eine relativ hohe Strahlenbelastung ergibt, die u.a. die Verwendungsmöglichkeit der Substanz einschränkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu prüfen, inwieweit sich die tierexperimentell erhobenen Befunde CLARKSONs und ANGHILERIs, die hier noch einmal wiederholt wurden, auf die Pharmakokinetik des Chlormerodrins im menschlichen Organismus übertragen lassen. Da eine Untersuchung über die Form des in der Niere vorliegenden Quecksilbers beim Menschen nicht möglich ist, soll durch Serum- und Urinanalysen des Menschen und Untersuchungen von Serum, Urin und Nierenhomogenat der Ratte ein Rückschluß auf die Verhältnisse in der menschlichen Niere gezogen werden.

CLARKSON (1965) hatte bei seinen Versuchen an der Ratte 1 mg Hg/kg Körpergewicht als Chlormerodrin appliziert. Um einen Vergleich der Ergebnisse beim Menschen mit denen CLARKSONs ziehen zu können, wurden zwei Tierkollektive mit einer unterschiedlichen Dosis untersucht. Die eine Tiergruppe erhielt eine Dosis, die der von CLARKSON gegebenen entsprach, die zweite erhielt eine sehr viel geringere Dosis von 7,5 µg Hg/kg, die der entsprach, die den untersuchten Patienten verabfolgt wurde.

Die von CLARKSON beschriebene Methode erlaubt allerdings nur eine Trennung von organischem und anorganischem Hg. Daher war es nötig, die Ausscheidungsprodukte im Urin noch weiter zu differenzieren. Hierzu wurde eine papierchromatographische Methode benutzt.

II. Material und Methode

A) Radioaktive Substanzen

Die mit dem Quecksilber-Isotop Hg^{203} markierten Substanzen Chlormerodrin und Sublimat wurden von der Firma Hoechst bezogen. Die spezifische Aktivität von Chlormerodrin beträgt 20 bis 50 mCi/g, von Sublimat mehr als 100 mCi/g.

B) Versuchspersonen

Die Untersuchungen am Menschen wurden an Patienten durchgeführt, deren Nieren keine Funktionsstörungen aufwiesen. Bei den Patienten wurden Nierenscintigramme aus Gründen der Tumorsuche bzw. bei routinemäßigen Untersuchungen nach abdominellen Traumen angefertigt.

C) Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten weibliche Albinoratten, deren Gewicht zwischen 100 und 150 g lag.

D) Versuchsanordnung

1. Bei den Untersuchungen am Menschen:

Nach i.v. Injektion von 1 mg Chlormerodrin wurde Venenblut in bestimmten Abständen entnommen, sämtlicher Urin der folgenden 3-4 Tage wurde in Einzelportionen gesammelt, und zwar am ersten Tag in 4-5 an den anschließenden Tagen in 1-2 Einzelportionen. Bei einem Patienten wurden zusätzlich externe Aktivitätsmessungen über der Niere bis 20 Tage nach Injektion vorgenommen.

2. Beim Tierversuch:

Während des Versuches wurden die Tiere in Stoffwechselkäfigen gehalten, die eine Trennung von Faeces und Urin zulassen. Futter und Wasser wurden ad libitum gegeben. Einer Tiergruppe wurden 1 mg Hg/kg als Chlormerodrin, einer weiteren Gruppe 7,5 µg Hg/kg

als Chlormerodrin injiziert. Faeces und Urin wurden getrennt gesammelt. In verschiedenen Zeitabständen wurden je zwei Tiere mit Äther getötet, nachdem kurz vor Herzstillstand durch Herzpunktion Blut entnommen wurde. Bei der Gruppe mit der höheren Dosis wurden die Nieren und ein Aliquot der Leber, bei der zweiten Gruppe nur die Nieren entnommen. Die Organe wurden nach Entnahme homogenisiert, mit einem 0,5 molaren Phosphatpuffer auf eine Verdünnung von 1 : 20 gebracht und bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren. Von den Blutproben wurde das Serum abzentrifugiert und der proteingebundene Anteil der Aktivität durch Fällung mit Trichloressigsäure bestimmt.

3. Bei Versuchen mit dem Tier-Ganzkörperzähler:

Zusätzlich wurden 14 Tiere in einem Ganzkörperzähler gemessen. Der Ganzkörperzähler umfaßt einen Raum von 15 x 15 cm Fläche und eine Höhe von 30 cm. Die Abschirmung wurde durch 5 cm dicke Bleiziegel erreicht. Der Abstand vom Kristall zum Versuchstier beträgt 30 cm. Der maximale geometrische Fehler liegt bei dieser Versuchsanordnung unter 2 %. Vor den Messungen wurden die Tiere in ein Kunststoffgehäuse gesetzt, in dem sie sich nicht bewegen konnten. Zehn Tieren wurde Chlormerodrin, vier Tieren Sublimat jeweils in einer Dosis von 1 mg Hg/kg Körpergewicht i.v. injiziert. Die Sublimat-Tiere wurden bis 16 Tage, die Chlormerodrin-Tiere bis 28 Tage nach Injektion gemessen.

E) Trennung des organischen Quecksilbers vom anorganischen Quecksilber im biologischen Material

Zur Trennung wurde eine 1965 erstmals von CLARKSON beschriebene Methode verwendet. Die Methode beruht auf dem Gleichgewicht einer anorganischen Hg-Lösung zwischen ionisiertem und metallischem Hg. Organische Hg-Verbindungen haben an diesem Gleichgewicht nicht Teil. In einem geschlossenen Raum besteht zusätzlich zu dem Gleichgewicht zwischen metallischem und in Ionenform vorliegendem Hg noch ein Gleichgewicht zwischen dampfförmigem und in wässriger Lösung vorliegendem Hg. Bringt man eine ausreichend große Menge me-

tallischen Quecksilbers und in wässriger Lösung vorliegendes Hg in einen abgeschlossenen Raum, so wird nach einer bestimmten Zeit nahezu alles Hg der wässrigen Lösung sich mit dem metallischen Hg ausgetauscht haben. Bei Verwendung von radioaktiv markiertem Hg ist dieser Austausch durch Bestimmung des Aktivitätsverlustes der wässrigen Lösung direkt meßbar.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde folgendermaßen verfahren: Das 1 : 20 verdünnte Gewebshomogenat wurde nochmals mit Phosphatpuffer mit definiertem P_H (7,4) verdünnt, so daß eine Endverdünnung von 1 : 100 vorlag. Eine definierte Menge dieser Lösung wurde in den äußeren Ring einer Conway-Schale gebracht. In den inneren Raum der Conway-Schale wurde ein 0,09 ml großer Tropfen metallischen Quecksilbers gesetzt. Die Conway-Schale wurde mit Hahnenfett luftdicht verschlossen und 60 Stunden im Brutschrank bei einer Temperatur von 37^{o} belassen. Danach wurden einzeln die Aktivität des Quecksilbertropfens und des Gewebshomogenats gemessen.

Bei der Messung des Quecksilbertropfens muß aus Gründen der Selbstabsorption die Aktivität mit einem Faktor versehen werden. Zur Ermittlung dieses Faktors wurde der Quecksilbertropfen in konz. HNO_3 aufgelöst, die entstandene Lösung so verdünnt, daß eine gegenüber dem Wasser zu vernachlässigende Dichte vorlag. Der so ermittelte Faktor beträgt 1,8. Durch gleichzeitige Messung eines Standards war gewährleistet, daß jeweils wieder 100 % der Aktivität einer Conway-Schale gefunden wurden.

Als Ergebnis jeder Bestimmung wurde der Mittelwert von 3 Conway-Schalen berechnet. Die Genauigkeit der Methode lag über der Meßgenauigkeit (der Fehler durch die Messung beträgt bei 1000 - 500 000 Impulsen pro Min. zwischen 0,4 und 3 %). Von Serum- und Urinproben wurden jeweils 0,1 ml mit einer Lösung von 4 ml Phosphatpuffer inkubiert. Um den "in vitro"-Effekt, d.h. die Abspaltung von Hg-Ionen während der Inkubation durch Nierenhomogenat, Urin und Serum zu prüfen, wurde jeweils eine Probe von inaktivem Homogenat, Serum und Urin mit einer entsprechenden Aktivitätsmenge unter denselben Bedingungen inkubiert. Zusätzlich wurden Nierenhomogenat, Serum und Urin der Tiere, denen radioaktives Sublimat injiziert worden war, in der beschriebenen Weise untersucht.

F) Auftrennung der Ausscheidungsprodukte nach Chlormerodrin-injektion durch Papierchromatographie

Zur Auftrennung wurde eine aufsteigende papierchromatographische Methode benutzt. Das Laufmittel war ein 1:1-Gemisch aus 98 %-igem Äthanol und 0,05 molarem Phosphatpuffer (P_H 7,4). Die Auftrennung erfolgte in einer geschlossenen Kammer bei Zimmertemperatur. Geprüft wurden die Urinproben der Patienten, der Versuchstiere und die Reinsubstanzen Chlormerodrin und Sublimat. In einem zusätzlichen Versuch wurde ein Gemisch aus Chlormerodrin und Cystein sowie Sublimat und Cystein chromatographisch untersucht. Am Ende der Laufzeit wurden die Streifen herausgenommen und waagerecht an der Luft getrocknet. Zur Auswertung wurden die Streifen in 0,5 cm breite Abschnitte geschnitten und einzeln im Bohrloch gemessen.

III. Ergebnisse

A) Verteilung der Aktivität beim Menschen

1. Aktivität im Serum

Bei 3 Patienten wurde die Aktivität im Serum bis zu 3 Tagen nach der Injektion bestimmt. Innerhalb der ersten 24 Std. fiel die Aktivität im Serum relativ rasch ab, danach war der Aktivitätsabfall deutlich verlangsamt. Wie die Abbildung 1 zeigt, besteht die erhaltene Aktivitätskurve aus 2 Komponenten, einer ersten mit einer Halbwertszeit von 108 Min. und einer zweiten mit einer Halbwertszeit von 22 Std.

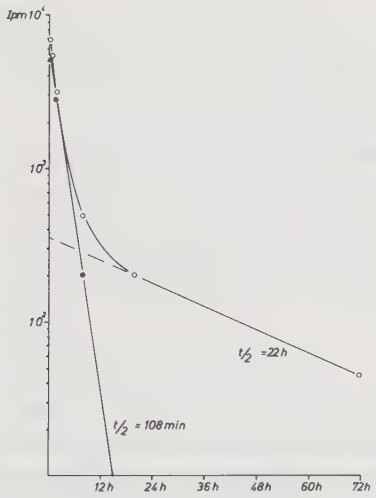

Abb. 1: Hg^{203} im Serum beim Menschen nach Injektion von Hg^{203}-Chlormerodrin.

2. Bindung der Aktivität an die Serumeiweißkörper

Nach Fällung der Serumeiweißkörper mit Chloressigsäure wurde bei 2 Patienten 5 Min. nach Injektion 99,8 bzw. 98,6 nach 15 Min. 97,1 nach 30 Min. 97,8 bzw. 98,6 % der Aktivität gebunden an die Eiweißkörper vorgefunden.

3. Ausscheidung der Aktivität im Urin

Die Urinausscheidung wurde bei 11 Patienten bis 60 Stunden nach der Injektion gemessen. Im Durchschnitt wird nach 12 Stunden 37 % der verabfolgten Dosis, nach 24 Stunden 46 %, und nach 60 Stunden 50 % ausgeschieden. Die biologische Schwankungsbreite bei den untersuchten 11 Patienten war erheblich. Die maximale Ausscheidung nach 24 Stunden betrug 77,5 %, die minimale Ausscheidung 23,5 %. Die Abbildung 2 zeigt die Aktivitätsausscheidung bei 11 Patienten.

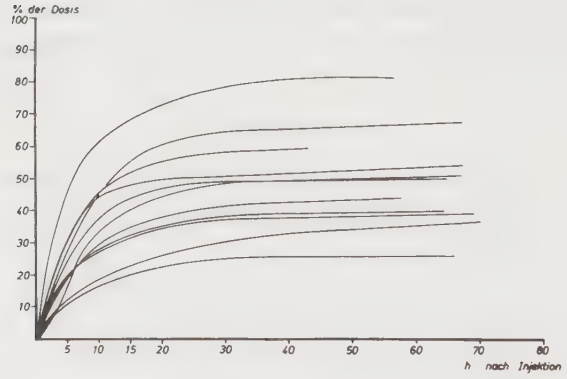

Abb. 2: Im Urin ausgeschiedene Aktivität bei 11 Patienten nach Injektion von Hg^{203}-Chlormerodrin

Bei einem Patienten wurde extern über der Niere die Aktivität gemessen. Die Meßergebnisse wurden durch Korrektur des Zerfalls auf die retinierte Substanzmenge umgerechnet. Als Bezugspunkt wurde die Messung 2 Stunden nach Injektion gewählt. Von dieser Menge fand sich nach einem Tag 36,8 %, nach

2 Tagen 24,2 % und nach 21 Tagen immer noch 18,2 % in der Niere. Die gefundenen Werte sind im Zusammenhang mit der im Urin ausgeschiedenen Aktivität des Patienten aus der Abb. 3 zu ersehen.

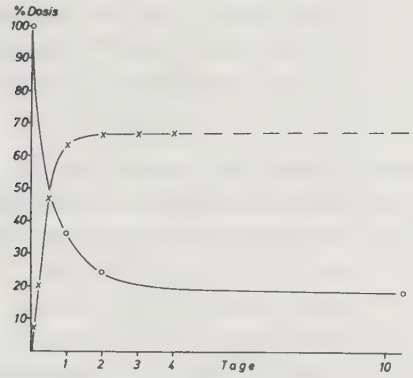

Abb. 3: Ausgeschiedenes Hg im Urin (x--x) und extern über der Niere gemessenes Hg (o--o) beim Menschen nach Chlormerodrin-Injektion

B) Verteilung der Aktivität bei der Ratte

Die beiden Tierkollektive, die die unterschiedlichen Dosen von 7,5 µgHg/kg und 1 mg/kg als Chlormerodrin erhalten hatten, zeigten prinzipiell ein ähnliches Verteilungs- und Ausscheidungsmuster der Aktivität. 2 Std. nach der Injektion fanden sich zwischen 70 und 90 % der Dosis in den Nieren. Bei beiden Tiergruppen fiel die Aktivität in der Niere innerhalb der ersten 24 Stunden ziemlich rasch ab, danach mit einer deutlichen Verzögerung.

4 Tage nach Injektion fand sich bei der Tiergruppe mit der höheren Dosierung in der Niere 16 % der Dosis, bei der Tiergruppe mit der niedrigen Dosierung 18 % der Dosis. In einem ml Serum wurden 2 Std. nach Injektion bei beiden Tiergruppen 0,31 % der Dosis ge-

funden. Während aber bei der Tiergruppe mit der niedrigen Dosierung die Serumwerte innerhalb von 12 Std. rasch auf 0,05 % der Dosis/ml fielen, nahm die Aktivität bei der Gruppe mit der hohen Dosierung deutlich langsamer ab. Erst nach 48 Std. näherten sich die Werte; bei den Tieren mit der höheren Dosierung waren in 1 ml Serum 0,025 % der Dosis, bei der anderen Gruppe 0,016 %. Die Aktivität in der Leber lag bei beiden Tiergruppen im Bereich von 1 % der Dosis pro Gesamtorgan. Die Serum- und Leberaktivitäten sind aus der Abb. 5 zu ersehen.

Die Gruppe mit der höheren Dosierung schied nach 24 Std. ca. 50 % der Dosis im Urin aus. Die Summationskurve näherte sich nach vier Tagen einem Wert von etwa 65 %. Die Tiergruppe mit der niedrigen Dosierung schied nach 24 Std. im Urin ca. 36 % aus, die Summationskurve näherte sich nach 4 Tagen etwa 44 % der Dosis. Beide Tiergruppen zeigten eine unterschiedliche biologische Streuung. So lag bei der Tiergruppe mit der höheren Dosis der unterste Wert der 48 Std.-Ausscheidung bei 55 %, der Maximalwert bei 65 %, bei der Tiergruppe mit der niederen Dosis betrug die 48 Std.-Ausscheidung minimal 18,5 % und maximal 65 %.

Die Ausscheidung in den Faeces betrug bei der Tiergruppe mit der höheren Dosierung 17 %, bei der Tiergruppe mit der niedrigen Dosierung 9 %.

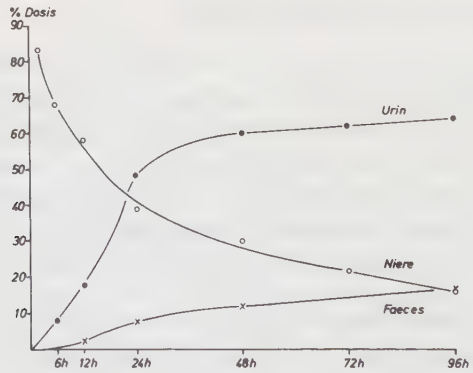

Abb. 4: Aktivität in Niere, Urin (∑) und Faeces (∑) bei der Ratte nach Injektion von 1 mg Hg/kg als Hg^{203}-Chlormerodrin

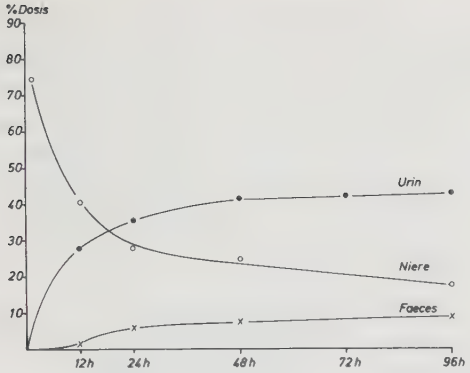

Abb. 5: Aktivität der Niere, Urin ($\sum$) und Faeces ($\sum$) bei der Ratte nach Injektion von 7,5 µg Hg/kg als Hg^{203}-Chlormerodrin

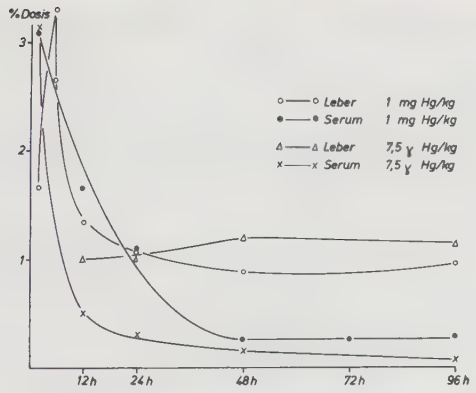

Abb. 6: Aktivität in Leber und Serum der Ratte nach Inj. von Hg^{203}-Chlormerodrin bei zwei unterschiedlichen Dosierungen

C) Ganzkörpermessungen

Bei 4 Ratten, die 1 mg Hg/kg als Sublimat erhalten hatten, wurde die Retention der Substanz über 16 Tage untersucht. Die Substanz wurde mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 19,2 Tagen ausgeschieden; die kürzeste Halbwertszeit betrug 14,8 Tage, die längste 23,4 Tage. Bei 2 Tieren setzte sich die Retentionskurve deutlich aus zwei Komponenten zusammen; diese beiden Tiere schieden innerhalb der ersten 4 Tage über die Hälfte der Substanz mit einer Halbwertszeit von 0,8 bzw. 0,75 Tagen aus (Abb.7).

Bei 10 Ratten, die 1 mg Hg/kg als Chlormerodrin erhalten hatten, wurde die Retention der Substanz über eine Dauer von 28 Tagen untersucht. Die Retentionskurve bestand aus 3 Komponenten, wobei bei den ersten beiden Komponenten die Substanz mit einer Halbwertszeit von 0,3 und 1,6 Tagen, bei der dritten langsameren Komponente mit einer Halbwertszeit von 18,2 Tagen eliminiert wurde. Die Halbwertszeit dieser dritten Komponente betrug minimal bei einem Tier 12,6 Tage und maximal bei einem anderen Tier 22,3 Tage (Abb. 8).

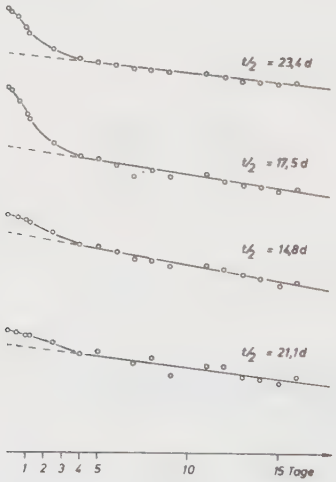

Abb. 7: Quecksilberretention bei der Ratte nach Inj. von $Hg^{203}Cl_2$ (1 mg Hg/kg)

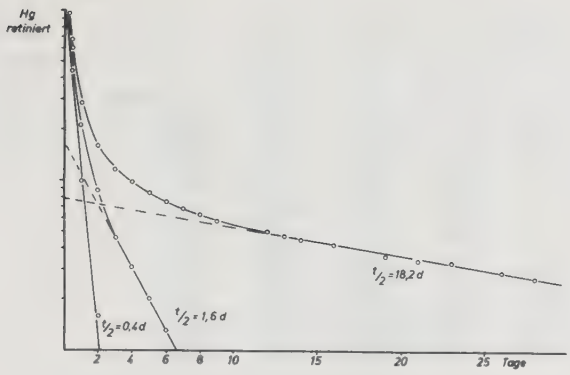

Abb. 8: Quecksilberretention bei der Ratte nach Inj. von Hg^{203}-Chlormerodrin (1 mg Hg/kg)

D) Verteilung von organischem und anorganischem Quecksilber

2 Std. nach Injektion wurden bei der Tiergruppe mit der höheren Dosierung in Serum und Nieren zwischen 20 und 25 % der Aktivität als anorganisches Quecksilber gefunden. Dieser Wert entspricht der in vitro-Kontrolle, d.h. dem Wert, der erhalten wird, wenn Gewebshomogenat bzw. Serum nicht behandelter Tiere mit radioaktivem Chlormerodrin inkubiert wird. Die anorganischen Quecksilberanteile steigen nach längerem Abstand nach Injektion an. 24 Stunden nach Injektion sind es in Serum und Nieren etwa 58 %, im Urin 15 %, nach 4 Tagen beträgt der anorganische Anteil im Serum, Niere und Urin zwischen 75 und 85 %.

Bei den Tieren mit der niedrigen Dosierung konnte wegen der geringen Aktivität nur Niere und Urin untersucht werden. Hinsichtlich der Verteilung von anorganischem und organischem Quecksilber fand sich im Vergleich zur Tiergruppe mit der hohen Dosierung kein Un-

terschied. Die beschriebenen Ergebnisse sind aus den Abbildungen 8 und 9 ersichtlich.

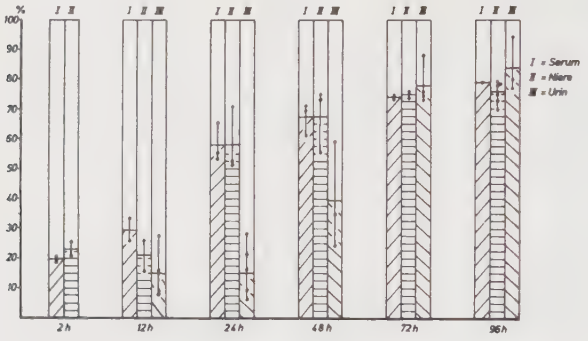

Abb. 9: Organisches (obere Säulen) und anorganisches (untere Säulen) Hg bei Ratten nach Inj. von 1 mg/kg Hg als Hg^{203}-Chlormerodrin

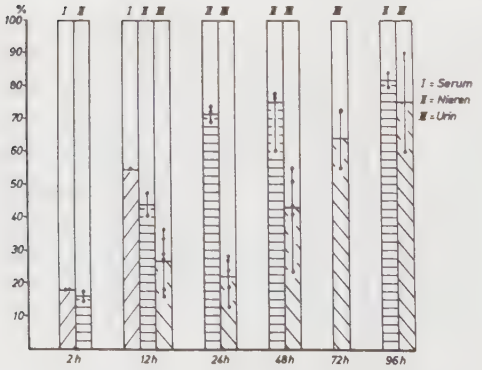

Abb. 10: Organisches (obere Säulen) und anorganisches (untere Säulen) Hg bei Ratten nach Inj. von 7,5 µg/kg Hg als Hg^{203}-Chlormerodrin

Beim Menschen beschränken sich die Untersuchungen auf Serum und Urin. Im Serum lag wenige Min. nach Injektion der anorganische Anteil der Substanz zwischen 4 und 10 %. Das entspricht dem in vitro erhaltenen Wert. 20 Std. nach Injektion betrug der anorganische Anteil jedoch durchschnittlich 40 % und stieg auf 57 % nach 66 Std. an. Der anorganische Anteil im Urin lag 6 Std. nach Injektion zwischen 10 und 50 % und stieg 90 Std. nach Injektion auf einen Durchschnittswert von 83 % an (Abb. 10)

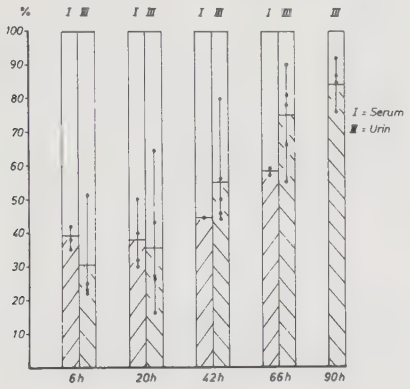

Abb. 11: Organisches (obere Säulen) und anorganisches (untere Säulen) Hg beim Menschen nach Inj. von Hg^{203}-Chlormerodrin.

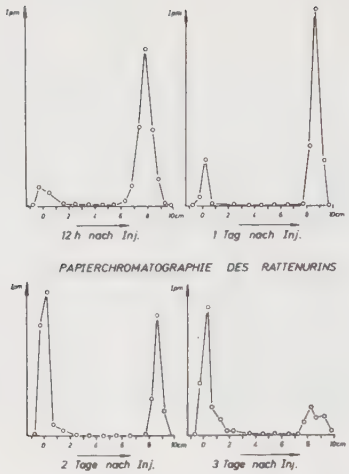

Abb. 12: Papierchromatographie des Rattenurins zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion

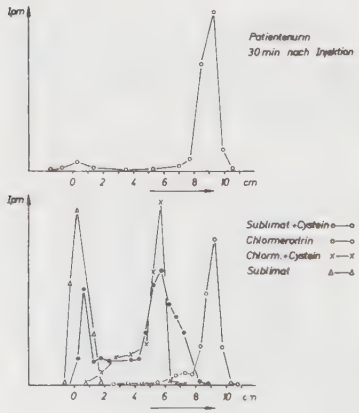

Abb. 13: Papierchromatographie von Patientenurin, Chlormerodrin, Sublimat und Chlormerodrin- bzw. Sublimatgemisch

E) Ergebnisse der Urinanalyse mit Hilfe der papierchromatographischen Auftrennung

Der Urin von Ratten, die 1 mg Hg/kg als Chlormerodrin injiziert bekommen hatten, wurde 12 Std., 24 Std., 48 Std. und 72 Std. nach Injektion durch Papierchromatographie untersucht. Zu allen Zeiten lag die Aktivität an 2 Stellen mit einem R_f-Wert von 0,02 und einem R_f-Wert von 0,85. Bei dem 12- und 24 Std.-Urin lag der größte Teil der Aktivität an der Stelle, die der Lauffront näher war, nach 2 Tagen waren die Peaks etwa gleichhoch und 3 Tage nach der Injektion war der größte Teil der Aktivität an der Stelle, die den R_f-Wert von 0,02 besitzt. Wegen der geringen Aktivität konnte der Patientenurin nur wenige Minuten nach der Injektion untersucht werden. Auch hier wurde die Aktivität nur an 2 Stellen gefunden. Dabei liegt der überwiegende Teil der Aktivität an der Stelle, die den R_f-Wert von 0,9 besitzt. Bei den jeweiligen Untersuchungen hatte das getrennt mitlaufende Sublimat einen R_f-Wert von 0,02, das Chlormerodrin einen R_f-Wert von 0,9. Die Ergebnisse sind auf den Abbildungen 12 und 13 dargestellt. Die Abbildung 13 zeigt außerdem noch das chromatographische Verhalten eines Sublimat-Cysteingemisches und eines Chlormerodrin-Cysteingemisches. Bei dem Sublimat-Cysteingemisch fand sich die Aktivität zum kleineren Teil an einer Stelle mit einem R_f-Wert von 0,05, zum größten Teil in einem breiten Peak an einer Stelle mit einem R_f-Wert von 0,575. Das Chlormerodrin-Cysteingemisch zeigte unter denselben Bedingungen einen schmalen Peak bei einem R_f-Wert von 0,575.

IV Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen über Chlormerodrin befaßten sich zum einen mit der Verteilungskinetik der Substanz, zum anderen mit der Stoffwechselkinetik. Bei den am nierengesunden Menschen und an Ratten über eine Beobachtungszeit von mehreren Tagen durchgeführten Untersuchungen war von hauptsächlichem Interesse die Frage, inwieweit bei dieser längeren Untersuchungsdauer die Kinetik durch die im Organismus stattfindende Metabolisierung der Substanz beeinflußt wird.

Beim Menschen untersuchten bereits mehrere Autoren im Zusammenhang mit der Hirn- oder Nierenscintigraphie Blutspiegel und Ausscheidung des radioaktiven Chlormerodrins. BLAU und BENDER (1962) fanden eine 24-Stunden-Ausscheidung der Aktivität im Urin von etwa 60 %. Höhere Werte im 24-Stunden-Urin gaben SODEE (1964) mit 80 % und RAYNAUD (1963) mit 70 % an. CROLL (1962) wiederum fand im selben Zeitraum nur 20 % der Aktivität im Urin wieder. Bei den eigenen Untersuchungen an 11 Patienten wurde ein Mittelwert von 46 % gefunden bei einer allerdings erheblichen individuellen Schwankung von 24 bis 77 %.

Die starke Bindung von Chlormerodrin an die Serumeiweißkörper wurde auch von anderen Autoren bereits beschrieben (TAUGNER, 1967, LNRICH 1967) und konnte bei den eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Bereits fünf Minuten nach der Injektion war bis auf 1-2 % die Aktivität eiweißgebunden.

Die über 3 Tage im Serum gemessene Aktivität zeigte einen in einer zusammengesetzten Exponentialfunktion verlaufenden Abfall. Zunächst wird die Aktivität mit einer Halbwertszeit von 108 Minuten, danach wesentlich langsamer mit einer Halbwertszeit von 22 Stunden aus dem Serum eliminiert. KLOSS (1963) gab eine Elimination der Aktivität aus dem Blut mit einer Halbwertszeit von 140 Minuten an. BLAU und BENDER (1962) fanden ebenfalls einen raschen Abfall von etwa 90 % der Anfangsaktivität im Blut innerhalb der ersten 3 Stunden und eine daran anschließende verzögerte Elimination der Restaktivität. SODEE (1965)

fand eine Blutclearance mit einer Halbwertszeit von 3-6 Stunden.

Mehrere Autoren bestimmten die Retention der Aktivität in den Nieren. RAYNAUD und Mitarb. (1963) ermittelten durch Ausscheidungsmessungen eine Retention von 30 % der Aktivität, die mit einer eff. Halbwertszeit von 23 Tagen ausgeschieden wird; KLOSS (1963) fand ebenfalls eine Retention von 30 % in der Niere, die mit einer Halbwertszeit von 24 Tagen eliminiert wird. BLAU und BENDER gaben eine Retention von nur 10 % der Dosis und eine Halbwertszeit von 28 Tagen an.

Bei Ganzkörpermessungen wird eine aus zwei Komponenten bestehende Retentionskurve gefunden: Eine relativ schnelle Ausscheidung fanden GREENLAW und Mitarb. (1962). Nach ihren Untersuchungen werden 75 % der Dosis mit einer Halbwertszeit von 5 1/4 Stunden, die restliche Aktivität mit einer Halbwertszeit von 7 Tagen eliminiert. GEORGI (1967) fand höhere Retentionswerte: 70 % der Dosis werden mit einer Halbwertszeit von 16 Stunden ausgeschieden, während die restlichen 30 % mit der erheblich längeren Halbwertszeit von 39 Tagen eliminiert werden.

Die eigenen Ergebnisse, die durch Aktivitätsmessungen über den Nieren bei einem Patienten gewonnen wurden, bestätigen ebenfalls die langsame Elimination der in der Niere retinierten Aktivität. Die Halbwertszeit beträgt 46 Tage.

Wie die Abbildungen 4 und 5 zeigen, findet sich bei den Ratten ein prinzipiell ähnliches Verteilungsmuster wie beim Menschen. Nach dem relativ raschen Aktivitätsabfall in den Nieren innerhalb der ersten 24 Stunden scheint der folgende langsamere Aktivitätsabfall jedoch immer noch schneller zu sein als beim Menschen. Die Aktivität in der Leber, mit ca. 1 % der Dosis ziemlich konstant bleibend, dürfte beim Menschen ähnlich hoch liegen. (Bei Aufhebung der Subtraktion der Untergrund-Aktivität beobachtet man bei der Nierenscintigraphie eine diskrete Darstellung der Leber). Die Ausscheidung der Aktivität in den Faeces bei der Ratte dürfte ebenfalls größenordnungsmäßig der beim Menschen entsprechen. RAYNAUD (1963) fand beim Menschen eine Ausscheidung durch die Faeces von 10 - 15 % der Dosis.

Relativ geringfügige Unterschiede finden sich auch im Verteilungsmuster der beiden Tierkollektive trotz des großen Unterschiedes in der Dosierung. Die Tiere, die die höhere Dosis von 1 mg Hg pro kg Körpergewicht erhalten hatten, schieden im Urin mit 64 % der Dosis und in den Faeces mit 17 % etwas mehr aus als die Tiere, die die niedrige Dosis erhalten hatten (43 % im Urin, 9 % in den Faeces). Bei der Beurteilung muß allerdings die erheblich größere Schwankungsbreite der letzteren Tiergruppe berücksichtigt werden. Die 48 Stunden-Ausscheidung im Urin lag bei einem Tier bei 65 %, ein anderes Tier schied in derselben Zeit nur 18 % der Dosis aus. (Eine ähnlich große Streuung wurde auch bei den Patienten festgestellt, wie aus der Abbildung 2 zu ersehen ist. Die Dosierung beim Patienten entspricht der niedrigen Dosierung bei der Ratte.) Die 48-Stunden-Ausscheidung im Urin schwankte bei den Tieren mit der hohen Dosierung dagegen nur im Bereich zwischen 55 und 65 %. Diese größere Streuung bei kleinen Dosen ist in der Pharmakokinetik ein gut bekanntes Phänomen und erklärt sich daraus, daß die individuellen Unterschiede der einzelnen Organismen (Eiweißbindung, Verteilungsraum, Versuchsbedingter Stress) mehr ins Gewicht fallen.

Bei beiden Tiergruppen werden vier Tage nach der Injektion zwischen 15 und 20 % der Dosis in der Niere gefunden. Die Tiere mit der niedrigen Dosierung zeigten am ersten Tag einen schnelleren Rückgang der Nierenaktivität als die Tiere mit der höheren Dosierung. Die Serumwerte der beiden Tiergruppen entsprachen sich sehr genau 2, 48 und 96 Stunden nach Injektion.

Verteilungsuntersuchungen mit radioaktivem Chlormerodrin bei unterschiedlicher Dosierung wurden bereits von BORGHGRAEF (1956) an Ratten durchgeführt. Er fand erst bei Dosierungen über 1 mg Hg/kg deutlichere Unterschiede hinsichtlich Plasmaaktivität, Nierenaufnahme und Urinausscheidung. Neben den erwähnten Untersuchungen von BORGHGRAEF haben später ZUM WINKEL (1964), LAAKSO (1965) und BREDEMANN (1966) Verteilungsuntersuchungen mit radioaktivem Chlormerodrin an Ratten durchgeführt. Von kleineren Abweichungen abgesehen fand sich bei allen Untersuchern ein ähnliches Verteilungsmuster wie das der eigenen Untersuchungen.

Zweck der Ganzkörpermessungen an Ratten war es, zu prüfen, inwieweit die Halbwertszeiten des lange retinierten Hg nach Chlormerodrin-Injektion und des retinierten Hg nach Sublimatinjektion übereinstimmten. Tatsächlich unterschieden sich - wenn überhaupt - beide Halbwertszeiten (Sublimat 19,2 Tage; Chlormerodrin 18,2 Tage) nur sehr gering. Eine ähnlich lange Halbwertszeit für anorganisches Hg bei Ratten gibt HAYES (1962) mit annähernd 20 Tagen an. Die bei zwei Sublimattieren beobachtete schnellere Elimination zu Beginn der Untersuchung wurde von HAYES ebenfalls beschrieben und von ihm einer zunächst größeren Ausscheidung der Substanz über den Darm zugeordnet.

Bei den Untersuchungen zur chemischen Form des im Organismus vorliegenden Quecksilbers konnten die Ergebnisse CLARKSONs (1965) weitgehend bestätigt werden. Allerdings muß bei dieser Methode noch folgendes berücksichtigt werden:

1. Auch bei zu 100 % organisch vorliegendem Hg (als Chlormerodrin) wird ein Teil der Aktivität als austauschbare Aktivität gefunden, da während der Inkubation in der Conway-Schale anorganisches Quecksilber entsteht. Dieser Anteil ist bei Nierenhomogenat höher als bei Serum und Urin (Niere ca. 15 - 20 %, Serum und Urin 3 - 8 %).

2. Im Nierengewebe von Tieren, die Hg^{203}-Sublimat injiziert bekommen hatten, war die Aktivität nicht zu 100 % austauschbar. CLARKSON fand 96 % als austauschbare Aktivität. Nach seiner Auffassung bleibt die restliche Aktivität an der Glaswand der Schalen haften. Diese Ergebnisse CLARKSONs waren im eigenen Versuch nicht so optimal zu reproduzieren: Bei den Sublimat-Tieren war im Nierengewebe nur 85 - 90 % der Aktivität austauschbar.

Die Methode von CLARKSON erlaubt außerdem nur eine Trennung von anorganischem und organischem Hg. Inwieweit das organische Hg noch als Chlormerodrin vorliegt, oder ob bereits andere organische Hg-Verbindungen entstanden sind, läßt sich daher mit dieser Methode nicht feststellen. Aus diesem Grunde wurden zur Ergänzung papierchromato-

graphische Untersuchungen bei den Urinproben vorgenommen, bei denen sich zweierlei zeigte:

1. Es wurden nur zwei Substanzen ausgeschieden, nämlich das unveränderte Chlormerodrin und anorganisches Hg.

2. Das Verhältnis der Mengen dieser beiden Verbindungen entsprach demjenigen, welches bei der Methode nach CLARKSON gefunden wurde.

Eine Ausscheidung von Chlormerodrin gebunden an Cystein, wie MÜLLER und WEINER (1956) beim Hund durch Polarographie gefunden hatten, wurde nicht beobachtet. ANGHILERI (1964) fand bei der Ratte bei papierchromatographischen Untersuchungen der Ausscheidungsprodukte im Urin nach Chlormerodrin-Injektion ebenfalls keine Cysteinverbindungen. Bei der gewählten papierchromatographischen Methode läßt sich Chlormerodrin vom Cystein-Chlormerodrin-Komplex einwandfrei trennen, ebenso wie das an das Cystein gekoppelte anorganische Quecksilber sich vom Sublimat trennen läßt. Das Cysteingebundene anorganische Quecksilber hat denselben R_f-Wert wie der Chlormerodrin-Cystein-Komplex von 0,57 (Abb. 13). Beim Vergleich der papierchromatographischen Untersuchungen ANGHILERIs (1964) mit den eigenen Untersuchungen findet sich eine gute Übereinstimmung in Bezug auf die Zusammensetzung der Aktivität in der Rattenniere 24 Std. nach Injektion. In etwa die Hälfte der Aktivität liegt als anorganisches Quecksilber vor.
ANGHILERI fand allerdings im 24 Stunden-Urin den überwiegenden Teil der Aktivität (82 %) als anorganisches Quecksilber, während bei den eigenen Untersuchungen überwiegend Chlormerodrin abgeschieden wird, und erst zu einem späteren Zeitpunkt nach der Injektion das anorganische Quecksilber überwiegt. Eine Interpretation der unterschiedlichen Befunde kann nicht unternommen werden; möglicherweise würden sich leichter Erklärungen finden lassen, wenn ANGHILERI zu früheren und zu späteren Zeitpunkten nach der Injektion ebenfalls Urinanalysen durchgeführt hätte. Aus seinen Angaben ist auch nicht genau zu ersehen, in welcher Dosierung ANGHILERI Chlormerodrin appliziert hat.

Die Versuche der vorliegenden Arbeit an Ratten hatten, wie bereits beschrieben, ergeben, daß 96 Stunden nach Injektion von Hg^{203}-Chlormerodrin die Aktivität in der Rattenniere zum allergrößten Teil als anorganisches Quecksilber vorliegt. Da aber zu diesem Zeitpunkt nahezu die gesamte Aktivität in der Niere fixiert ist (die Konzentration Serum zu Nierengewebe beträgt 1 : 700), bedeutet, daß nahezu die gesamte im Organismus retinierte Aktivität als anorganisches Hg vorliegt. In Übereinstimmung mit diesem Befund stehen auch die bei den Ganzkörpermessungen gefundenen nahezu identischen Halbwertzeiten der lang retinierten Aktivität nach Injektion von radioaktivem Sublimat und Chlormerodrin.

Da beim Menschen die Serum- und Urinanalysen ähnliche Ergebnisse - insbesondere über den Gehalt an anorganischem Hg - wie bei der Ratte ergaben, darf man wohl den Schluß ziehen, daß auch in der menschlichen Niere drei bis vier Tage nach Injektion nahezu die gesamte Aktivität nur noch als anorganisches Quecksilber vorliegt, und daß folglich auch das langzeitretinierte Hg zum allergrößten Teil auch anorganisches Hg ist. Im folgenden wird daher das langzeitretinierte Hg mit dem aus dem Chlormerodrinmolekül abgespaltenen anorganischen Hg gleichgesetzt.

Die beschriebene Abspaltung des Hg aus dem Chlormerodrinmolekül erfolgt nicht sofort nach Injektion, sondern erst nach einer gewissen Latenzzeit. Das heißt aber, daß man bei kinetischen und pharmakologischen Fragen in den ersten Stunden nach Injektion von einer intakten Hg-C-Bindung ausgehen kann. Die in der Literatur immer noch diskutierten Fragen beim Chlormerodrin, nämlich 1. der Ausscheidungsmechanismus und 2. der Wirkungsmechanismus bei der Diurese beziehen auch immer wieder die Problematik mit ein, ob man von einem intakten Molekül ausgehen kann, oder ob anorganisches Hg vorliegt.

CAFRUNY (1966), der sich eingehender mit dem Ausscheidungsmechanismus von Chlormerodrin beschäftigt hat, ging mit dem Hinweis auf WEINER (1962) davon aus, daß organisches Hg ausgeschieden wird, und

nach den vorliegenden Ergebnissen kann die Richtigkeit seiner Annahme bestätigt werden, da seine Untersuchungsdauer nicht länger als 400 Minuten betrug.

Bei der zweiten Frage - nach dem Mechanismus der Diurese - kann die Hypothese KESSLERs (1957), der auch CAFRUNY zustimmt, bestätigt werden, da die diuretische Wirkung bereits 30 - 40 Minuten nach Injektion (CAFRUNY 1966) einsetzt, und bei den eigenen Versuchen in diesem Zeitraum anorganisches Hg nur in äußerst geringen Mengen nachzuweisen war. CLARKSON (1965, 1966), der dem anorganischen Hg die diuretische Wirkung zuschreibt, käme wahrscheinlich bei einem für Diurese-Versuche besser geeigneten Tier als der Ratte zu anderen Ergebnissen.

Für die nuklearmedizinische Anwendung des Chlormerodrins ist die Fragestellung nach dem Wirkungsmechanismus bei der Diurese von sekundärem Interesse, da die bei der Scintigraphie gegebenen Substanzmengen um den Faktor 10 - 100 unter der therapeutischen Dosis liegen. Das Problem bei der Anwendung der Substanz entsteht dadurch, daß ein großer Teil des Hg^{203} lange retiniert wird und dadurch zu einer relativ hohen Strahlenbelastung der Niere führt. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist dieser lange retinierte Anteil hauptsächlich anorganisches Hg.

Schon eine grobe Abschätzung läßt erkennen, daß der größte Teil der Strahlenbelastung der Niere bei Anwendung von Chlormerodrin durch die 20 - 30 % der lange in der Niere retinierten Aktivität entsteht. Da die Retentionskurve des Chlormerodrins sich aus zwei Teilfunktionen zusammensetzt, wobei die erste Komponente dem kinetischen Verhalten des Chlormerodrinmoleküls, die zweite dem des anorganischen Quecksilbers zuzuordnen ist, kann durch Berechnen der von der jeweiligen extrapolierten Kurve eingeschlossenen Fläche ein relatives Maß für die Dosisleistung des Chlormerodrins und dessen Metaboliten (anorganisches Quecksilber) erhalten werden. Die Retention der Akti-

vität nach Injektion von radioaktivem Chlormerodrin läßt sich durch die Gleichung

$$A(t) = A_1(0)e^{-k_1 t} + A_2(0)e^{-k_2 t} \qquad (1)$$

beschreiben. Dabei ist

$A(t)$	die Aktivität zum Zeitpunkt t
$A_1(0)$ bzw. $A_2(0)$	die Aktivität der Teilfunktionen zum Zeitpunkt null
k_1 bzw. k_2	die Retentionskonstanten der Teilfunktionen.

Die Flächenberechnung der beiden Funktionen ergibt sich aus den Gleichungen

$$D_{(1)} = C\int A_1(t)dt \quad \text{und} \quad D_{(2)} = C\int A_2(t)\,dt \qquad (2)$$

Die Konstante C entfällt, wenn nur das Verhältnis der beiden Dosisleistungen zueinander verglichen werden soll.

Die Berechnung der Nierendosis durch Chlormerodrin beruht auf den biologischen Daten und auf den physikalischen Daten des Isotops Hg^{203}. Aufgrund der äußeren Messungen am Patienten werden 75 % der Aktivität mit einer effektiven Halbwertszeit von 0,4 Tagen, die restlichen 25 % mit einer effektiven Halbwertszeit von 22 Tagen in der Niere retiniert. Für beide Nieren kann ein durchschnittliches Gewicht von 300 g angenommen werden. Der Geometriefaktor für die Niere berechnet sich (nach WAGNER 1968) auf 35. Die mittlere Beta-Energie von Hg^{203} beträgt 0,207 meV; die Dosiskonstante für die Gamma-Energie 0,12. Setzt man diese Werte in die Gleichungen

$$\text{Dosis}_{beta} = 74 \cdot T \cdot E \text{ rad pro } \mu C/g \qquad (3)$$

$$\text{Dosis}_{gamma} = 0{,}335 \cdot I_{gamma} \cdot T \cdot G \text{ rad pro } \mu C/g, \qquad (4)$$

so errechnet sich die Nierendosis durch Betastrahlung:

$$\frac{22 \cdot 0,207}{300 \cdot 3} \cdot 0,25 \cdot 100 \cdot 74 + \frac{0,4 \cdot 0,207}{300 \cdot 3} \cdot 0,75 \cdot 100 \cdot 74 =$$

$$9,4 + 0,51 = 9,91 \text{ rad}/100\,\mu C$$

Durch Gamma-Strahlung:

$$\frac{22 \cdot 0,12}{300 \cdot 3} \cdot 0,25 \cdot 100 \cdot 0,335 \cdot 35 + \frac{0,4 \cdot 0,12}{300} \cdot 0,75 \cdot 100 \cdot 0,335 \cdot 35 =$$

$$2,58 + 0,14 = 2,72 \text{ rad}/100\,\mu C$$

Insgesamt ergibt sich also eine Nierendosis von 12,6 rad bei 100 µC Hg^{203}-Chlormerodrin.

Eine Übersicht der von den einzelnen Autoren in der Literatur angegebenen Nierendosis durch Hg^{203}-Chlormerodrin gibt die Tab. I wieder:

Tab. I: Strahlenbelastung der Niere durch Hg^{203}-Chlormerodrin

Autor	rad/100 µC	% Dosis in den Nieren retiniert	eff. HWZ der retinierten Akt.
BLAU u. BENDER (1962)	5 - 6	10	17,7 Tage
DEGREZ (1962)	20	-	-
GEORGI (1967)	38 x)	30	18,7 Tage
GREENLAW (1962)	10,6	25	7 Tage
KLOSS (1962)	7,3	30	24 Tage
MILLER (1963)	6 - 10	-	-
RAYNAUD (1963)	43,5 x)	30	23 Tage
SODEE (1963)	10	-	18 Tage
WAGNER (1968)	6	-	-
ZUM WINKEL (1966)	13	-	-
eigene Berechnung	12,6	25	22 Tage

Die mit x) bezeichn. Dosisangaben sind a.d.Dosis d.Nierenrinde berechn.

Die Tabelle enthält außerdem die den Berechnungen zugrundeliegenden biologischen Daten, soweit sie von den Autoren angegeben wurden. Zur besseren Übersicht wurden die Dosisangaben auf rad pro 100 µC und die Halbwertszeiten auf effektive Halbwertszeiten umgerechnet. Da die Substanz - wie schon erwähnt - nur in der Nierenrinde angereichert wird, die Nierenrinde etwa 50 % des Gesamtnierenvolumens ausmacht, muß die Strahlenbelastung der Nierenrinde auf etwa das doppelte des für die Nieren berechneten Wertes angesetzt werden (GREEN 1966); d.h. für die eigenen Berechnungen ergäbe sich eine Strahlenbelastung der Nierenrinde von 25,2 rad.

Berechnet man wie obenangegeben getrennt die durch Chlormerodrin und durch abgespaltenes Hg verursachte Strahlenbelastung, so ergibt sich, daß 94,2 % der Nierendosis durch das anorganische, d.h. durch das lang retinierte Hg bedingt ist (unter Zugrundelegung der eigenen Messungen am Patienten). Legt man die Angaben von GEORGI für eine entsprechende Berechnung zugrunde, errechnet sich ein Wert von 93,5%; nach den Angaben von GREENLAW beträgt dieser Anteil etwa 90 %. Selbst bei so unterschiedlichen Gesamtretentionswerten, wie sie von GEORGI und GREENLAW angegeben werden (s. Tab. I), ändert sich der Anteil der durch anorganisches Quecksilber verursachten Strahlenbelastung an der Gesamtstrahlenbelastung um nur wenige Prozent. Stellt man eine entsprechende Berechnung für Hg^{197}-Chlormerodrin auf, so errechnet sich für das Hg-Ion immer noch ein Wert von 71 % der Gesamt-Nieren-Dosis, obwohl Hg^{197} eine - verglichen mit Hg^{203} - kurze Halbwertszeit von nur 2,7 Tagen besitzt. Führt man die dargestellte Berechnung für verschieden starke Hg-Abspaltungsgrade durch, ergibt sich eine Kurve, wie sie in der Abb. 14a dargestellt ist. Aus dieser Kurve läßt sich

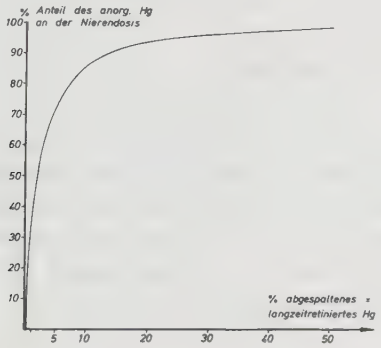

Abb. 14a: Prozentualer Anteil der durch anorganisches Hg bedingten Strahlenbelastung an der Gesamtstrahlenbelastung im Verhältnis zur Hg-Abspaltung.

ersehen, daß für den Bereich einer Hg-Abspaltung von 10 - 30 %, der für die Verhältnisse in vivo gilt (s. Tab. I), sich die Anteile der Strahlenbelastung durch anorganisches und organisches Hg nur wenig ändern. Diese Anteile zeigen starke Veränderungen erst im Bereich zwischen 1 und 5 % Hg-Abspaltung.

Die in Abb. 14b eingezeichnete Gerade gibt die Gesamtstrahlenbelastung der Niere (in rad) bei unterschiedlicher Hg-Abspaltung wieder. Als Bezugspunkt der Ordinateneinteilung wurde die gefundene Nierendosis von 12,6 rad bei einer 25 %igen Hg-Abspaltung gesetzt. Diese Beziehung gilt allerdings nur bis zu dem Bereich von 40 - 50 % Hg-Abspaltung, da auch bei einer angenommenen 100 %igen Hg-Abspaltung immer noch initial mehr Aktivität ausgeschieden wird, und sich dadurch eine Retentionskurve ergibt, die sich aus zwei Exponentialfunktionen zusammensetzt.

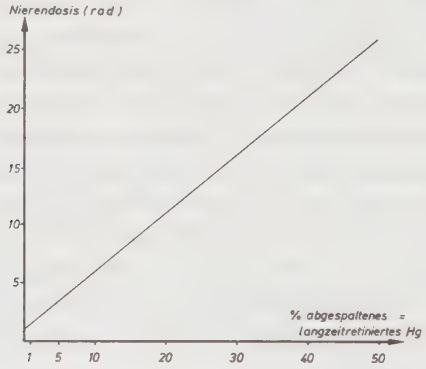

Abb. 14b: Strahlenbelastung der Niere im Verhältnis zur Hg-Abspaltung

Die Bedeutung, die dem Umfang der Hg-Abspaltung (und damit der Menge des langzeitretinierten Hg) für die Strahlenbelastung zukommt, wird aus dem obengesagten und aus den Abb. 14a und 14b ersichtlich. Sehr bald nachdem Chlormerodrin für die Scintigraphie angewendet wurde, versuchte man, diesen lang retinierten Anteil der Aktivität zu reduzieren. Klinisch am meisten bewährt hat sich die erstmals 1962

von BLAU und BENDER angegebene Methode einer vorherigen Injektion von 39 mg Hg als stabiles Mercuhydrin. (BRENNER und Mitarb. 1964; DUGGER und PEPPER 1963; SELVERSTONE und GILLESPIE 1963; SKLAROFF und Mitarb. 1963; CROLL und Mitarb. 1962.) Dadurch gelingt es, den Anteil der lange retinierten Aktivität auf ein Drittel zu senken (BLAU und BENDER 1962; CROLL und Mitarb.). Aus den Ergebnissen von BLAU und BENDER, die mit und ohne vorherige Mercuhydringabe dieselbe Halbwertszeit bei der lange retinierten Aktivität gefunden hatten, ergibt sich einwandfrei, daß durch die vorherige Mercuhydringabe die Hg-Abspaltung relativ vermindert wurde, indem der spezifische Rezeptor in der Tubuluszelle (WEINER 1962) durch Mercuhydrin teilweise abgesättigt wurde.

Eine andere Möglichkeit, das retinierte Hg zu vermindern, ist durch die Applikation von BAL gegeben. BORGHGRAEF (1956) und WEINER (1959) konnten beim Hund 2 1/2 bzw. 1 1/2 Stunden nach Injektion von Chlormerodrin durch BAL den größten Teil der in der Niere befindlichen Substanz wieder mobilisieren. BLAU und BENDER stellten fest, daß "Flush"-Dosen von stabilem Chlormerodrin nach der Scintigraphie (d.h. etwa 4-8 Stunden nach Injektion des radioaktiven Chlormerodrins) keine Verminderung (durch Verdünnungseffekt) der in der Niere retinierten Aktivität bewirken.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen den Umfang der Metabolisierung des Chlormerodrins im Organismus des Menschen und des Versuchstieres. Die Kenntnis dieser Metabolisierung erweist sich daher auch als richtungsgebend für kinetische und pharmakokinetische Fragestellungen.

Für die nuklearmedizinische Diagnostik zeigt sich am Beispiel des Chlormerodrins, wie wichtig die Kenntnis der Metabolisierung von Tracersubstanzen zur Beurteilung sowohl von Toxizität und Strahlenbelastung als auch von Beeinflussungsmöglichkeiten einer Untersuchung selbst ist.

Im Falle des Chlormerodrins hat die Metabolisierung die Strahlenbelastung um den Faktor 20 erhöht. Diese Strahlenbelastung hat hauptsächlich dazu beigetragen, daß die Anwendung von Chlormerodrin, mit dem sich sehr gute Hirntumor- und Nierenscintigramme erreichen lassen, in den letzten Jahren zurückgegangen ist.

V. Zusammenfassung

Bei 11 nierengesunden Patienten wurde die Kinetik von Chlormerodrin untersucht und mit an 60 Ratten durchgeführten Versuchen verglichen. Außerdem wurde die Trennung des im Serum, Nierenhomogenat und Urin der Ratte, im Serum und Urin des Menschen vorliegenden organischen und anorganischen Quecksilbers nach einer von CLARKSON beschriebenen Methode durchgeführt. Die Ausscheidungsprodukte von Chlormerodrin im Urin wurden durch papierchromatographische Methode zusätzlich untersucht.

Sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte fand sich ein schneller Abfall der Aktivität im Serum bei gleichzeitiger starker Anreicherung in der Niere. Innerhalb der ersten 24 Stunden wurde die Substanz ziemlich rasch zu etwa 50 % ausgeschieden. Anschließend erfolgte nur eine sehr langsame Ausscheidung der Aktivität. Die im Körper verbleibende Aktivität wird fast ausschließlich in den Nieren retiniert, lediglich die Leber enthält meßbare Mengen von ca. 1 % der Dosis. Korrelierend zu diesen Befunden wurde mit beiden Methoden übereinstimmend die Aktivität in der Anfangsphase zum überwiegenden Teil als organisches Quecksilber gefunden. Dagegen befindet sich zwei bis drei Tage nach Injektion nahezu ausschließlich anorganisches Quecksilber im Organismus, ebenso ist das Hauptausscheidungsprodukt im Urin anorganisches Quecksilber. Die auch in der Literatur mehrfach festgestellte Elimination der Aktivität durch den Organismus in zwei verschieden schnellen Phasen findet ihre Erklärung dadurch, daß C hlormerodrin zunächst in unveränderter Form mit der ihm eigenen Eliminationsgeschwindigkeit, später anorganisches Quecksilber nach dessen kinetischem Verhalten ausgeschieden wird. Dieses sehr lange retinierte anorganische Hg macht den überwiegenden Teil der durch markierten Chlormerodrin bedingten Strahlenbelastung aus.

Literaturverzeichnis

1. ANGHILERI, L.J.: A study of stability of Neohydrin (3-acetoxymercuri-2-methoxypropylurea) labeled with mercury-203. J.Nucl.Med. 4 (1963) 410-412

2. ----------: Absorption and excretion of 3-Chlormercuri-2-methoxypropylurea labeled with Hg-203. Nucl.Med.Stuttgart. (1964) 193-199.

3. BLAU,M.; BENDER, M.A.: Radiomercury (Hg-203) labeled Neohydrin: a new agent of brain tumor localization. J.Nucl.Med. 3 (1962) 83-93.

4. BORGHGRAEF, R.R.M.; PITTS, R.F.: The distribution of Chlormerodrin (Neohydrin) in tissues of the rat and dog. J.Clin.Invest. 35 (1956) 31-37.

5. ----------; KESSLER, R.H.; PITTS, R.F.: Plasma regression, distribution and excretion of radiomercury in relation to diuresis following the intravenous administration of Hg-203 labelled chlormerodrin to the dog. J.Clin.Invest. 35 (1956) 1055-1066.

6. BREDEMANN, K.: Speicherung und Verweildauer einiger radioaktiver Verbindungen im Rattentumor. Inaugural-Dissertation, Berlin (1966).

7. BRENNER, M.; PIHKANEN, T.,; VOUTILAINEN,A.: Radioisotopic diagnosis of braintumors. Ann.Med.Exp.Fenn. 42 (1964) 145-151.

8. CAFRUNY,E.J.; CHO,C.; GUSSIN,R.Z.: The pharmacology of mercurial diuretics. Ann.N.Y.Acad.Sciences 139 (1966) 362-374.

9. ----------; GUSSIN,R.Z.: Renal tubular excretion of mercurials in the aglomerular fish, Lophius americanus. J.Pharmacol.Exp. Ther. 155 (1966) 181-186.

10. CANTALAMESSA,L.; GIUSTINA,G.; VALENTINI,F.: The renal accumulation test with Hg-203-neohydrin in the diagnosis of unilateral nephropathies. Minerva nuclears 9 (1965) 447-451.

11. CAMPBELL,D.E.S.: Modification by bromcresol green or probene of the excretion and diuretic effect of three mercurial diuretics, diurgin R, chlormerodrin and mercumatilin. Acta pharmac. tox. 17 (1960) 213-232.

12. CARR,E.A.; CAFRUNY,E.J.; BARTLETT,J.D.: Evaluation of Hg-203-chlormerodrin in the demonstration of human myocardial infarcts by scanning. Bull.University of Michigan 29 (1963) 27.

13. CLARKSON,T.W.; ROTHSTEIN,A.; SUTHERLAND,R.: The mechanism. of action of mercurial diuretics in rats; the metabolism of Hg-203-labelled chlormerodrin. Brit.J.Pharmacol. 24 (1965) 1-13.

14. CLARKSON,T.W.;GREENWOOD,M.: The mechanism of action of mercurial diuretics in rats; the renal metabolism of p-chlormercuribenzoate and its effects on urinary excretion. Brit.J.Pharmacol. 26 (1966) 50-55.

15. CROLL,M.;BRADY,L.HAND,B.: Brain tumor localization utilizing mercury-203. Radiology 78 (1962) 635-637.

16. DESGREZ,A.;RAINAUD,C.;KELLERSHOHN,C.: Le scintigramme renal. La Presse Medicale 70 (1962) 2194-2196.

17. DONOVAN,F.J.;MAURIELLO,D.A.;LEEVY,C.M.: Neohydrin, a new oral mercurial diuretic. International Record of Med.and Gen. Pract.Clin. 166 (1953) 410-414.

18. DUGGER,G.S.;PEPPER,F.D.: The reliability of radioisotopic encephalography. Neurology 13 (1963) 1042-1053.

19. EMRICH,D.;MÜHLEN,A.von zur;BARTHOLOME,H.;FAVINO,A.; PIXBERG,H.U.: Klinische Erfahrung und experimentelle Ergebnisse bei der Tumordarstellung mit Hg-197. Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik, Stuttgart (1967) 459-464.

20. FEINDEL,W.;YAMAMOTO,Y.L.;McRAE,D.L.;ZANELLI,J.: Contour brain scanning with iodine and mercury compounds for detection of intracranial tumors. Amer.J.Roentgen 92 (1964) 177-186.

21. ---;---;---;---: Comparison of radioactive iodinated serum albumin (RISA) and radioactive mercury-203 for brain scanning. J.Neurosurg. 21 (1964) 1-6.

22. GEORGI,M.;WINKEL,K.zum;JAHNS,E.: Langzeitretention und Verteilung einiger nuklearmedizinischer Testsubstanzen. Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik, Stuttgart (1967) 483-488.

23. GORTEN,R.J.;HARDY,L.B.;McCRAW,B.H.;STOKES,J.R.;LUMB,G.C.: The selective uptake of Hg-203-chlormerodrin in experimentally produced myocardial infarcts. Am.Heart J. (1966) 71-78.

24. GREEN,J.P.: Renal retention of mercury-203-neohydrin. J.Nucl.Med. 7 (1966) 308-313.

25. GREENLAW,R.H.;QUAIFE,M.: Retention of neohydrin-Hg-203 as determined with a totalbody scintillation counter. Radiology 78 (1962) 970-973.

26. GREIF,R.L.;SULLIVAN,W.J.;JACOBS,G.S.;PITTS,R.F.: Distribution of radiomercury administered as labelled chlormerodrin (neohydrin) in the kidneys of rats and dogs. J.Clin.Invest. 35 (1956) 38.

27. HARPER,P.V.;LATHROP,K.A.;JIMINEZ,F.;FINK,A.;GOTSCHALK,A.: Technetium-99m as a scanning agent. Radiology 85 (1965) 101.

28. HAYES,A.D.;ROTHSTEIN,A.: The metabolism of inhaled mercury in the rat studied by isotope techniques. J.Pharmacol.Exptl. Ther. 138 (1962) 1-10.

29. KESSLER,R.H.;LOZANO,R.;PITTS,R.F.: Studies on structure diuretic activity relationships of organic compounds of mercury. J.Clin.Invest. 36 (1957) 656-668.

30. ---;HIERHOLZER,K.;GURD,R.S.;PITTS,R.F.: Localization of diuretic action of chlormerodrin in the nephron of the dog. Am.J.Physiol. 194 (1958) 540-546.

31. KLOSS,G.: Strahlenbelastung durch Hg-203-markierte Testpräparate zur Nierendiagnostik. Nucl.-Med. 3 (1962) 82-89.

32. KÜCHMEISTER,H.;KRISTAL,R.B.: Zur Klinik eines oralen Quecksilberdiuretikums. Die Medizinische 12 (1955) 428-430.

33. LAAKSO,L.;LINDGREN,I.;REKONEN,A.: Radiomercury and rat kidney: an autoradiographic sutdy with neohydrin-203-Hg. Acta Radiol.Ther.Phys.Biol. 3 (1965) 305-309.

34. LEINEWEBER,H.G.: Erfahrungen mit neuen Diuretika in der Praxis. Ärztliche Praxis 24 (1956).

35. LITTMAN,E.;GOLDSTEIN,M.H.;KASEN,L.;LEVITT,M.F.;WEDEEN,R.P.: The relationship of the intrarenal distribution of Hg-203-chlormerodrin to the diuretic effects. J.Pharmacol.Exptl. Ther. 152 (1966) 130-138.

36. McAFEE,J.G.;WAGNER,H.N.: Visualization of renal parechyma by scintiscanning with Hg-203-neohydrin. Radiology 75 (1960) 820-821.

37. MEALEY,J.;DEHNER,J.R.;REESE,J.C.: Clinical comparison of two agents used in brain scanning radio-iodinated serum albumins chlormerodrin-Hg-203. JAMA. 189 (1964) 260-264.

38. MEIER,D.A.;BEIERWALTES,W.H.: Radioisotope renal studies and renal hypertension. A comparison of the sodium iodohippurate-I-131 renogram, chlormerodrin-Hg-197 uptake and renal scan. JAMA. 198 (1966) 1257-1262.

39. MILLER,H.C.;GREEN,J.P.;LEVINE,J.: Metabolism of chlormerodrin-Hg-203. Invest.Urol. 1 (1963) 112-120.

40. MILNOR,J.P.: Binding of the mercury of an organic mercurial diuretic by plasma proteins. Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 75 (1950) 63.

41. MÜLLER,O.H.;WEINER,I.M.: Polarographic evidence for the existence of two excretion products of mercurials in the dog. J.Pharmacol.Exptl.Ther. 118 (1956) 461-469.

42. RAYNAUD,C.;DESGREZ,A.;KELLERSHOHN,C.: Exploration rénale à l'aide de la néohydrine et du bichlorure de mercure marqués aux mercures radioactifs 197-Hg et 203-Hg. Radioaktive Isotope in Klin.u.Forsch. 5 (1963) 317-345.

43. REBA,R.C.;WAGNER,H.N.;McAFEE,J.G.: Measurement of Hg-203-chlormerodrin accumulation by the kidneys for detection of unilateral renal disease. Radiology 79 (1962) 134-135

44. SCLAROFF,D.: Cerebral scanning with radioactive chlormerodrin (neohydrin). Neurology 13 (1963) 79-85.

45. SELVERSTONE,B.;GILLESPIE,G.: Localization of brain tumors with radioactive mercury. Tufts Folia Medica 9 (1963) 77.

46. SODEE,D.B.: A new scanning isotope, mercury-197; a preliminary report. J.Nucl.Med. 4 (1963) 335-344.

47. SODEE,D.B.: Delineation of Anatomic structures and the detection of carcinoma utilizing low energy mercury labeled chlormerodrin. Strahlentherapie 60, Sonderband (1965) 167-180.

48. SODEE,D.B.; BRENNER,R.R.; DI STEFFANO,B.: Photoscanning localization of tumor, utilizing chlormerodrin mercury-197. Radiology 84 (1965) 873-875.

49. SODEE,D.B.: Persönliche Mitteilung (1969)

50. STRÖTGES,M.W.; HÖPPING,W.: Augentumordiagnostik mit Radioisotopen. Strahlentherapie 128 (1965) 199-209.

51. TAUGNER,R.; IRVANI,Y.; ZUM WINKEL,K.; ASLAM,M.: Die Verteilung von Hg-203-Mersalyl und Hg-203-Chlormerodrin in der Niere, untersucht mit Hilfe der Gefrierschnittautoradiographie. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path.Pharmak. 244 (1963) 539-549.

52. TAUGNER,R.: Renale Verteilungsmuster von Hg-Verbindungen. Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik, Stuttgart, (1967) 287-290.

53. TIMPE,G.M.: Dosimetry of 197-Hg- and 203-Hg-chlormerodrin. J.Nucl. Med. 9 (1968) 464.

54. WAGNER,H.N.: Principes of nuclear medicine, W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto (1968).

55. WEDEEN,R.P.; GOLDSTEIN,M.H.: Renal tubular localization of chlormerodrin labeled with mercury-203 by autoradiography. Science 141 (1963) 438.

56. WEINER,I.M.; GARLID,K.; SAPIR,D.; MUDGE,G.H.: The effect of dimercaprol (BAL) on the renal excretion of mercurials. J.Pharmacol.Exp.Ther. 127 (1959) 325-331.

57. WEINER,I.M.; LEVY,R.I.; MUDGE,G.H.: Studies on mercurial diuresis: renal excretion, acid stability and structure-activity relationships of organic mercurials. J.Pharmacol.Exp.Ther. 138 (1962) 96-112.

58. WOLF,R.; FISCHER,J.: Tumorszintigraphie mit radioaktiven Quecksilberverbindungen (197-$HgCl_2$ und 197-Hg-Neohydrin). Nucl-Med., Stuttgart, Suppl. 3 (1965) 223.

59. ZEIDLER,U.: Probleme der Hirntumorlokalisationsdiagnostik. Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik, Stuttgart, (1967) 93-99.

60. ZUM WINKEL,K.; SCHEER,K.E.: Grundlagen der Nierenszintigraphie mit 203-Hg-Salyrgan. Nucl.Med., Stuttgart (1961) 2-71.

61. ZUM WINKEL,K.: Nierendiagnostik mit Radioisotopen. Stuttgart (1964)

62. ZUM WINKEL,K.; PIOTROWSKI,W.; KLAR,E.; SCHLER,K.E.: Nachweis und Lokalisation von Hirntumoren mit Radioneohydrin. Acta Neurochir. 14, Wien, (1966) 105-125.

Für die vielen Anregungen und Ratschläge danke ich besonders herzlich Herrn Professor Dr.med. Karl O e f f (Leiter der Nuklearmedizinischen Abteilung im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin).

Weiterhin möchte ich mich im Labor bei allen denjenigen bedanken, die mir Unterstützung und Hilfe zukommen ließen, insbesondere bei Herrn Franke.

Lebenslauf

Am 13. Mai 1939 wurde ich als 4. Kind des Studienrats Otto Botsch und seiner Ehefrau Ilsabe geb. Hagemeister in Karlsruhe geboren.
Von 1945 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Karlsruhe.

Von 1949 bis 1956 besuchte ich das humanistische Bismarck-Gymnasium in Karlsruhe. Dann siedelte meine Familie nach Heidelberg um.

Von 1956 bis 1958 besuchte ich das humanistische Kurfürst-Friedrich-Gymnasium in Heidelberg, wo ich 1958 meine Reifeprüfung ablegte.

Von 1958 bis Herbst 1959 diente ich in der Bundeswehr.

Vom Wintersem. 1959 bis Sommersem. 1962 studierte ich Medizin an der Universität Heidelberg, an der ich im Sommer 1960 das Vorphysikum und im Frühjahr 1962 das Physikum ablegte.

Vom Wintersem. 1962 bis 1965 studierte ich an der Freien Universität Berlin und legte Ende 1965 dort mein Staatsexamen ab.

Vom Febr. 1966 war ich in Berlin als Medizinalassistent tätig, und zwar von Febr. bis Juli in der Nuklearmed. Abt. der Medizinischen Universitätskliniken der Freien Universität, vom August bis Nov. in der chirurgischen Abt. des Paulinenkrankenhauses, von Dez. 1966 bis Juni 1967 an der Inneren Abt. des Städt. Krankenhauses Moabit, vom Juli bis Aug. 1967 wiederum in der Nuklearmed. Abt. der Freien Universität, im Sept. in der chirurgischen Abt. des Franziskuskrankenhauses und vom Sept. 1967 bis zu meiner Approbation Ende Januar 1968 in der gynäk. Abt. des Städt. Krankenhauses Moabt.

Vom Febr. 1968 bin ich als wiss. Assistent in der Nuklearmed. Abt. der Freien Universität beschäftigt.
Seit dem 14. Okt. 1966 bin ich mit der Studienreferendarin Jael Botsch geb. Schachtel verheiratet und habe seit dem 14. Jan. 1969 einen Sohn.